Die Milchsäureausscheidung im Harn biguanidbehandelter Patienten

Irmgard Willner

1962

Aus der Medizinischen Poliklinik der Universität München
Direktor: Professor Dr. W. Seitz

DIE MILCHSÄUREAUSSCHEIDUNG IM HARN BIGUANIDBEHANDELTER PATIENTEN

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Irmgard Willner
aus Crimmitschau-Sachsen

München 1962

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Referent: Professor Dr. W. Seitz
Dekan: Professor Dr. W. Seitz

Tag der mündlichen Prüfung: 10. Juli 1962

UNI-Druck, München 13, Amalienstraße 85

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
I. Einleitung	1
II. Patientengut und Methodik	3
III. Ergebnisse	7
A. Vorversuche	7
B. Klinische Untersuchungen	9
IV. Diskussion	24
A. Diskussion der vorliegenden Literatur	24
B. Diskussion der eigenen Ergebnisse	29
V. Zusammenfassung	34
VI. Literaturverzeichnis	35
VII. Lebenslauf	39

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546824_0037

I. EINLEITUNG

Im Jahre 1929 beschrieben Hesse und Taubmann (1) sowie Slotta und Tschesche (2) die im Tierexperiment festgestellten blutzuckersenkenden Eigenschaften bestimmter Biguanidabkömmlinge. Von einer Empfehlung, Biguanide in der Diabetes-Therapie zu verwenden, sahen die Autoren ab, da ganz offensichtlich in Bezug auf Wirkungsweise und unerwünschte Nebenwirkungen Parallelen zu anderen Guanidin-Abkömmlingen (Synthalin A und B), die sich in der Klinik nicht durchsetzen konnten, zu bestehen schienen. Erst im Jahre 1957 berichteten amerikanische Autoren (3, 4, 5, 6) über erfolgreiche Versuche, Biguanidderivate zur Diabetes-Therapie heranzuziehen. Seitdem werden an einen bestimmten kleineren Kreis von Patienten, die mit anderen Antidiabetika nicht befriedigend einzustellen sind, Biguanidpräparate verabreicht. In Amerika und England fand besonders das Phenyläthylbiguanid (4, 6, 7, 8, 9, 10), in Frankreich das Dimethylbiguanid (11) und in Deutschland das Butylbiguanid (12) Verwendung. Diese verschiedenen Biguanidderivate unterscheiden sich nur in der für die Therapie erforderlichen Dosis, jedoch nach allgemeiner Meinung nicht wesentlich hinsichtlich ihrer Wirkungsweise. Nach Ansicht deutscher Autoren (Seitz, Mehnert, Steigerwaldt, Bertram) treten unter der Medikation mit Butylbiguanid die bei Verwendung aller blutzuckersenkenden Guanidin-Derivate möglichen gastrointestinalen Nebenerscheinungen am seltensten auf.

Hinsichtlich des Wirkungsmechanismus der biguanidinduzierten Blutzuckersenkung wurde besonders eine Theorie von Williams und Steiner diskutiert, welche die Steigerung der anaeroben Glykolyse und damit die vermehrte Bildung von Milchsäure als besonders wichtig für die Verminderung der Blutglukose ansah (13, 14). Auf Grund des Vergleiches der experimentellen und klinischen Befunde blieb diese Theorie jedoch nicht unwidersprochen (15).

Obwohl verschiedene Autoren Bestimmungen des Blutlaktates bei biguanidbehandelten Patienten vorgenommen und häufig eine Erhöhung der Milchsäurekonzentration festgestellt hatten (14, 16, 17, 18), liegen über Untersuchungen von möglichen Milchsäureverlusten im Harn praktisch keine Angaben im Schrifttum vor. Lediglich Craig und Miller (19) stellten bei Verabreichung hoher Biguanidgaben an Menschen eine deutliche dosisabhängige Zunahme der Laktaturie fest. Dennoch konnte die Erklärung, der blutzuckersenkende Effekt käme über eine excessive Anhäufung und Ausscheidung von Milchsäure an Stelle der nunmehr nur unvollständig utilisierten Glukose zustande, nicht befriedi-

gen. Wie Mehnert und Krall betonten, wurden nämlich bei Diabetikern, die über Jahre erfolgreich mit Biguaniden behandelt wurden, niemals Gewichtsverluste festgestellt, die ja bei gleichbleibender Diät und den angeblich erheblichen Milchsäureverlusten im Harn unausbleiblich gewesen wären.

Die Aufgabe dieser Arbeit sollte deswegen sein, an einer großen Patientenzahl die Milchsäureausscheidung im Urin innerhalb von 24 Stunden festzustellen. Dabei fanden neben Diabetikern, die ausschließlich mit Biguaniden behandelt wurden, auch diejenigen Berücksichtigung, die Insulin, Sulfonylharnstoffe oder Diät allein erhielten. Das Ergebnis dieser Untersuchungen sollte die Frage beantworten, ob die von Williams postulierte Steigerung der anaeroben Glykolyse als Vorbedingung zur Blutzuckersenkung durch Biguanide eine für die Klinik brauchbare Theorie darstellen würde oder nicht. Gleichzeitig durchgeführte Harnuntersuchungen auf Aceton sollten darüber hinaus eine Aussage machen, ob die von anderen Autoren (20) als störender Nebeneffekt der Biguanide beschriebene Ketose- und Azidoseneigung klinisch existent ist und zu eventuellen gesteigerten Laktaturien in Beziehung steht.

II. PATIENTENGUT UND METHODIK

An 316 männlichen und weiblichen Patienten der Diabetiker-Ambulanz der Medizinischen Poliklinik der Universität München wurden Harnuntersuchungen durchgeführt. Diese erstreckten sich nicht nur auf Kranke, die Biguanide (vorwiegend Butylbiguanid) erhielten, sondern auch auf diejenigen, die mit Sulfonylharnstoffen, Insulin oder Diät allein behandelt wurden. Dadurch waren vergleichende Untersuchungen der Milchsäureausscheidung im Harn gewährleistet.

Unsere Patienten wiesen einen manifesten Diabetes mellitus auf. Das Alter wurde nicht berücksichtigt. Es waren also alle Altersklassen vertreten, jugendliche Diabetiker und Altersdiabetiker, schwerere und leichtere Fälle. Biguanide wurden nie allein verabreicht, sondern immer in Kombination mit Insulin oder Sulfonylharnstoffen. So ergaben sich fünf verschiedene Therapieformen:

I. Die Kombination von Biguaniden mit Insulin, die an 14 Patienten Durchführung fand.
II. Die Kombination von Biguaniden mit Sulfonylharnstoffen, die bei 54 Patienten angewendet wurde.
III. Die Applikation von Sulfonylharnstoffen allein (Nadisan, Rastinon, Invenol), die bei 98 Patienten vorgenommen wurde.
IV. Die Therapie von Insulin bei 109 Patienten.
V. Die Behandlung mit Diät allein, der sich 41 Patienten unterzogen.

Außer der Bestimmung der Laktaturie im 24-Stunden-Harn erfolgten Messungen der Glukosurie und Acetonurie. Der Nachweis von Glukose wurde zunächst durch die qualitative Analyse geführt. Bei positivem Ausfall der entsprechenden Probe wurde die quantitative Bestimmung mit Hilfe des Polarimeters angeschlossen. Eine Aufgabe dieser Untersuchungen war es zu klären, ob zwischen der Glukosurie und der Laktaturie ein kausaler Zusammenhang besteht.

Die Acetonbestimmung wurde mit Hilfe der Acetest-Methode durchgeführt, die allgemein als besonders zuverlässig gilt (21).

A. Bestimmung der Milchsäure im Harn:

Die Bestimmung der L-Laktat-Konzentration im Urin führten wir mit Hilfe der enzymatischen Testmethoden durch. Nach dem Prinzip des "optischen Testes" von O. Warburg zählen diese Teste zu den biochemischen Methoden

der enzymatischen Analyse. Die Grundlage der Reaktion bildet das Co-Ferment Diphosphopyridinnucleotid (kurz DPN). Laktat wird unter DPN mit Hilfe des Katalysators Laktatdehydrogenase (LDH) in Pyruvat überführt, wobei in stöchiometrischem Verhältnis DPN hydriert wird. Das entstandene DPN-H dient als Meßgröße.

$$\text{L-Laktat} + \text{DPN}^{+} \underset{\text{LDH}}{\rightleftharpoons} \text{Pyruvat} + \text{DPN-H} + \text{H}^{+}$$

Das Gleichgewicht der Reaktion liegt weit auf der Seite von Laktat und DPN^{+}. Es kann jedoch durch DPN-Überschuß im alkalischen Milieu vollständig auf die Seite von Pyruvat und DPN-H verschoben werden.

O. Warburg hat 1936 eine optische Bestimmungsmethode des DPN-H angegeben. Das hydrierte Co-Ferment hat im Ultraviolett bei 345 mμ oder 366 mμ eine starke Absorptionsbande, welche man mit dem Photometer "Eppendorf" verfolgen und messen kann. Der gemessene Wert läßt auf die Größe der umgesetzten Milchsäure schließen und ermöglicht deren quantitative Bestimmung.

B. Arbeitsweise:

Zur Durchführung des enzymatischen Milchsäuretestes verwendeten wir die "Boehringer"-Enzyme. Auf Grund der hohen Aktivität der Fermente benötigt man trotz Enzym-Überschuß bei Substrat- und Co-Enzym-Bestimmungen nur Bruchteile eines Milligramms an Enzym pro Test. Demgemäß sind die Volumina der Enzym-Suspensionen klein.

Die im folgenden beschriebene Methode lehnt sich an die Angaben von A. D. Horn und F. H. Bruns an (Biochim. Biophys. Acta 21 (1956), 378).

Herstellung der Lösungen:

1. Puffer
Das Reaktionsmedium wird mit Glycin-Puffer bei p_H 9,8 konstant gehalten. Von p_H 8,0 aufwärts ist keine wesentliche Änderung der Anfangsgeschwindigkeit zu beobachten.

a) Hydracinsulfat (0,4 molar):
5,2052 g Hydracin + 100 ml Aqua bidest.

b) Glycin (1 molar):
7,507 g Glycin + 100 ml Aqua bidest.

1 Mol Glycin und 0,4 Mol Hydracinsulfat werden mit konzentrierter NaOH auf einen p_H von 9,8 eingestellt.

2. Enzyme

a) Diphosphopyridinnucleotid (DPN)
0,027 m DPN
100 mg DPN + 5 ml Aqua bidest. werden vollständig aufgelöst.

b) Laktatdehydrogenase (LDH)
2 mg Enzymprotein im ml
Die Kristallsuspension wird unverdünnt verwendet.

3. Perchlorsäure
ca. 6 %ig
5 ml 70 %ige Perchlorsäure mit Aqua bidest. auf 100 ml verdünnen.

Bestimmungsansatz:
Zur Enteiweißung wird 1 ml Harn mit 1 ml 6 %iger Perchlorsäure versetzt. Nach Durchmischung wird der Niederschlag bei ca. 3000 U/min. in der Zentrifuge in der Zeit von 5 bis 10 Minuten abgeschleudert. Der Überstand wird abgegossen und mit Kaliumkarbonat-Lösung (5 molare Lösung) auf einen p_H von 7,2 neutralisiert. Die Kontrolle erfolgte mit Indikatorpapier. Es fällt ein weißer Niederschlag von $KClO_4$ (Kaliumperchlorat) aus. In den enzymatischen Ansatz kommen 0,2 ml des Überstandes.

Für jede Meßreihe ist ein Reagenzienleerwert anzusetzen. Dabei werden statt der Untersuchungsflüssigkeit 0,2 ml Aqua bidest. einpipettiert.

Für die Bestimmung werden nacheinander in ein Reagenzglas exakt pipettiert:

1) 4 ml Glycinpuffer
2) 0,2 ml Harn nach dem Zentrifugieren
3) 0,06 ml LDH
4) 0,4 ml DPN

Anschließend wird die Probe durch Umschwenken gut gemischt und in einem Wasserbad von 25° C eine Stunde lang stehen gelassen. In einer 10 mm-Küvette wird bei 366 mμ die Extinktion gegen den Reagenzien-Leerwert gemessen (Photometer "Eppendorf").

Da die Temperatur einen Einfluß auf die Reaktionsgeschwindigkeit hat, muß sie konstant gehalten werden. Aus praktischen Erwägungen führten wir unsere

Untersuchungen bei 25° C durch. Erhöhte Temperaturen führen zu Aktivitätsverlusten der Enzyme.

Vor Beginn der Versuchsreihen wurde eine Eichkurve aufgestellt, bei der an Stelle der Untersuchungsflüssigkeit die Eichlösung (Milchsäurelösung) zugegeben wurde.

Berechnung:
Die Reaktion verläuft unter den angegebenen Bedingungen stöchiometrisch. Die Überführung von DPN in DPN-H ist ein Maß für das umgesetzte Laktat. Eine Extinktionsdifferenz von 0,100 entspricht für die Messung bei 366 mμ 0,141 μMol oder 12,7 γ Laktat im Ansatz von 4,66 ml.

Zur Bestimmung des Milchsäure-Gehaltes im Harn ist die bei der Enteiweißung eingetretene Verdünnung zu berücksichtigen. Der Volumen-Fehler durch die Entfernung des eventuell im Harn enthaltenen Eiweißes ist zu vernachlässigen; das spezifische Gewicht (1,03) kann bei der Berechnung gleich 1 gesetzt werden.

Die Milchsäurekonzentration in der Küvette beträgt 1/10 von der des Harnes. Die am Photometer abgelesene Extinktion (die proportional der DPN-H-Konzentration ist) ergibt mit der Konstanten 127,0 multipliziert γ Laktat im Ansatz. Durch eine einfache Umrechnung erhält man die prozentuale Laktat-Konzentration im Harn (in mg%).

für 366 mμ: E · 127,0 = γ Laktat in der Küvette
E · 1270 = γ Laktat im ml Harn
E · 127,0 = mg pro 100 ml Harn oder mg%

Aus der vom Probanten angegebenen Gesamtharnmenge wurde die Gesamtlaktatausscheidung im 24-Stunden-Harn errechnet.

III. ERGEBNISSE

A. Vorversuche

Da der zu untersuchende Urin von den Patienten in 24 Stunden gesammelt wurde, liegt die Möglichkeit nahe, daß bei glukosereichen Harnen in dieser Zeit eine bakterielle Umwandlung von Glukose in Milchsäure sich vollzieht.

Zunächst bestimmten wir die Milchsäure in glukosefreiem frischen Harn und kontrollierten dann die Laktat-Konzentrationen nach Zugabe von Glukose in verschiedenen Konzentrationen (0,1 %, 0,5 %, 2 %, 5 %). Dabei ergab sich keine Erhöhung der Milchsäure mit steigender Konzentration der Glukose. Es zeigten sich vielmehr leicht erhöhte Milchsäurewerte bei 0,1 %igen und 0,5 %igen Glukosezusätzen, während bei 2 %igen und 5 %igen Glukosezusätzen ein geringer Abfall der Milchsäurekonzentration nachweisbar war. Nach 24 Stunden führten wir erneute Untersuchungen an den entsprechenden Harnen durch und gelangten dabei zu denselben Ergebnissen. Für das geringe Ansteigen oder Absinken der Milchsäurekonzentrationen konnten wir keine plausible Erklärung finden. Von Wichtigkeit war es lediglich, eine bedeutsame Umwandlung von Glukose in Milchsäure auszuschließen.

Ferner führten wir eine zusätzliche Versuchsreihe mit bakterienreichen frischen und 24 Stunden alten Harnen durch, um erneut die Möglichkeit einer bakteriellen Umwandlung von Glukose in Milchsäure zu untersuchen. Dazu verwendeten wir Urine von den Stationen der Medizinischen Poliklinik. Eine nähere Differenzierung der Bakterien wurde nicht vorgenommen. Auch hier ergab sich nach 24 Stunden keine Erhöhung der Milchsäure bei den oben angeführten steigenden Glukosezusätzen.

Die Ergebnisse dieser Untersuchungen sind den folgenden Tabellen zu entnehmen:

Tabelle 1: Frischer Harn, nicht bakterienhaltig, eiweiß- und zuckerfrei.

Harn ohne Glukose	E 95	11,9 mg% MS
Harn + 0,1 % Glukose	E 56	7,1 mg% MS
Harn + 0,5 % Glukose	E 93	11,8 mg% MS
Harn + 1,0 % Glukose	E 92	11,7 mg% MS
Harn + 2,0 % Glukose	E 72	9,1 mg% MS
Harn + 5,0 % Glukose	E 59	7,5 mg% MS

Derselbe Harn nach 24 Stunden

Harn ohne Glukose	E 93	11,8 mg% MS
Harn + 0,1 % Glukose	E 126	16,1 mg% MS
Harn + 0,5 % Glukose	E 113	14,4 mg% MS
Harn + 1,0 % Glukose	E 75	9,5 mg% MS
Harn + 2,0 % Glukose	E 97	12,3 mg% MS
Harn + 5,0 % Glukose	E 89	11,3 mg% MS

Tabelle 2: Frischer Harn, nicht bakterienhaltig eiweiß- und zuckerfrei

Harn ohne Glukose	E 32	4,1 mg% MS
Harn + 0,5 % Glukose	E 30	3,8 mg% MS
Harn + 2,0 % Glukose	E 21	2,7 mg% MS
Harn + 5,0 % Glukose	E 10	1,3 mg% MS

Derselbe Harn nach 24 Stunden

Harn ohne Glukose	E 32	4,1 mg% MS
Harn + 0,5 % Glukose	E 27	3,4 mg% MS
Harn + 2,0 % Glukose	E 20	2,6 mg% MS
Harn + 5,0 % Glukose	E 14	1,8 mg% MS

Tabelle 3: Frischer bakterienhaltiger Harn, eiweiß- und zuckerfrei

Harn ohne Glukose	E 136	17,3 mg% MS
Harn + 0,5 % Glukose	E 120	15,3 mg% MS
Harn + 2,0 % Glukose	E 134	17,1 mg% MS
Harn + 4,0 % Glukose	E 134	17,1 mg% MS

Derselbe Harn nach 24 Stunden

Harn ohne Glukose	E 116	14,8 mg% MS
Harn + 0,5 % Glukose	E 96	12,2 mg% MS
Harn + 2,0 % Glukose	E 101	12,9 mg% MS
Harn + 4,0 % Glukose	E 98	12,5 mg% MS

MS = Milchsäure

B. Klinische Untersuchungen[+)]

Im folgenden werden die bei den klinischen Untersuchungen gewonnenen Resultate statistisch ausgewertet.

Es war die Abhängigkeit der Milchsäureausscheidung von der Therapieform und dem jeweiligen Glukosegehalt des Harnes zu untersuchen. Der Therapieform wurde dadurch Rechnung getragen, daß die Patienten entsprechend ihrer jeweiligen Therapie in die vier bereits weiter oben genannten Gruppen eingeteilt wurden. Den Glukosegehalt des Harnes berücksichtigten wir in der Weise, daß wir innerhalb einer Therapiegruppe die Patienten nach der jeweiligen Glukoseausscheidung (= Gl) innerhalb 24 Stunden in die nachstehenden Gruppen einteilten.

1. Glukoseausscheidung innerhalb 24 Std.	0 g
2. Glukoseausscheidung innerhalb 24 Std.	0 - 5 g
3. Glukoseausscheidung innerhalb 24 Std.	6 - 10 g
4. Glukoseausscheidung innerhalb 24 Std.	11 - 20 g
5. Glukoseausscheidung innerhalb 24 Std.	21 - 30 g
6. Glukoseausscheidung innerhalb 24 Std.	31 - 50 g
7. Glukoseausscheidung innerhalb 24 Std.	über 50 g

Wir bezeichnen diese Einteilung als die Einteilung in "Glukose-Klassen".

Die statistische Auswertung der Ergebnisse über die Milchsäureausscheidung sollte nunmehr in der Form vorgenommen werden, daß innerhalb entsprechender Glukose-Klassen die Milchsäureausscheidung verschiedener Therapieformen miteinander verglichen werden sollten. Eine erste Inspektion der beobachteten Werte der Milchsäureausscheidung zeigt, daß die Verteilung dieser Meßwerte nicht symmetrisch um einen Mittelwert liegt, vielmehr liegt eine beträchtliche Schiefe in Richtung der höheren Werte vor. Da praktisch alle Verfahren der mathematischen Statistik voraussetzen, daß die Verteilung der beobachteten Werte eine Normalverteilung ist, mußte im vorliegenden Fall eine Transformation der beobachteten Meßwerte für die Milchsäureausscheidung vorgenommen werden, um diese Voraussetzung erfüllen zu können. Wir entschieden uns dafür, diese Transformation in der Weise vorzunehmen, daß wir anstelle der beobachteten Werte für die Milchsäureausscheidung deren Logarithmen wählten. Maßgebend für diese Entscheidung war die nachstehende Überlegung: Die Bestimmung der Gesamt-Milchsäureausscheidung erfolgte in der Weise, daß zunächst die Konzentration k im Harn bestimmt wurde und anschließend das Volumen V des 24-Stunden-Harns. Die Gesamtmenge M der ausgeschiedenen Milchsäure ergibt sich dann gemäß

+) Herrn Dipl. Math. Klaus Gerhard Liebrich bin ich für seinen Rat zu Dank verpflichtet.

$$M = k \cdot V.$$

Geht man hier zum Logarithmus von M über, so erhält man

$$\lg M = \lg k + \lg V;$$

d.h. der Logarithmus von M ist die Summe der Logarithmen zweier gemessener Größen. Sowohl die statistische Theorie als auch die statistische Erfahrung lehrt, daß die Verteilung einer Größe, die sich als Summe zweier Meßgrößen darstellen läßt, praktisch immer eine Normalverteilung ist. Die angewandte Transformation stellt somit sicher, daß die für die statistische Auswertung notwendigen Voraussetzungen für das transformierte Merkmal hinreichend genau erfüllt sind. Da die logarithmische Transformation eindeutig, stetig und monoton ist, ändert sich durch die Transformation nichts an den betrachteten Größenverhältnissen.

Für die Durchführung der statistischen Auswertung wurde nunmehr angenommen, daß innerhalb jeder Therapiegruppe und innerhalb jeder Glukose-Klasse das transformierte Merkmal normal verteilt sei mit einem Erwartungswert μ und einer Varianz s^2. Durch diese beiden Parameter ist eine Normalverteilung vollständig gekennzeichnet. Aus den beobachteten Meßdaten waren zunächst für diese Parameter Schätzgrößen zu ermitteln; als solche wählten wir das arithmetische Mittel $\bar{g}$ der transformierten Werte und die empirische Varianz s^2 der transformierten Werte. Mit Hilfe von einfachen Varianz-Analysen wurde dann innerhalb einer Therapieform geprüft, ob zwischen den arithmetischen Mitteln $\bar{g}$, die zu den verschiedenen Glukose-Klassen gehören, statistisch gesicherte Unterschiede vorliegen. Anschließend wurden die verschiedenen Therapieformen miteinander verglichen; auf Grund der Ergebnisse der vorangegangenen Analyse beschränkten wir uns hier allerdings auf den Vergleich der Patienten ohne Glukose innerhalb der verschiedenen Therapieformen einerseits und den Vergleich der Patienten mit Glukose in den verschiedenen Therapieformen andererseits.

Entsprechend der Tatsache, daß eine Normalverteilung durch zwei Parameter gekennzeichnet ist, vermittelt die Prüfung auf Mittelwertsunterschiede nur einen Teil der Information, welche in den beobachteten Meßwerten enthalten ist. Der andere Teil der möglichen Information wird durch die Betrachtung der empirischen Varianzen s^2 gewonnen. Es ist denkbar, daß beispielsweise zwischen den verschiedenen Glukose-Klassen keine Unterschiede in den Mittelwerten bestehen, daß jedoch die Varianzen bzw. die Streuungen innerhalb der verschiedenen Glukose-Klassen stark voneinander abweichen. Zur Prüfung der Frage, ob ein solcher Sachverhalt tatsächlich vorliegt, führten wir einen BARTLETT-

Test durch, bei dem geprüft wird, ob die zwischen den empirischen Varianzen s^2 der verschiedenen Glukose-Klassen beobachteten Abweichungen als zufällig angesehen werden können oder ob sich in ihnen ein systematischer Faktor bemerkbar macht. Bei der Durchführung des BARTLETT-Testes wird eine Prüfgröße $x^2_{emp.}$ berechnet, die wie Chi-Quadrat von n Freiheitsgraden verteilt ist, wenn die Abweichung zwischen den beobachteten empirischen Varianzen s^2 zufällig ist. Die Überschreitungswahrscheinlichkeit der beobachteten Prüfgröße $x^2_{emp.}$ in der zugehörigen Prüfverteilung gibt an, inwieweit die Abweichung zwischen den empirischen Varianzen als zufällig angesehen werden kann. Es hat sich in der statistischen Praxis eingebürgert, die Abweichungen noch als zufällig anzusehen, wenn die Überschreitungswahrscheinlichkeit der Prüfgröße $x^2_{emp.}$ in der zugehörigen Prüfverteilung nicht größer als 5 % ist.

Bei der Interpretation der Ergebnisse der statistischen Auswertung muß berücksichtigt werden, daß die Zuteilung der Patienten zu den verschiedenen Therapieformen nicht zufällig erfolgte, sondern nach klinischen Gesichtspunkten. Etwaige Unterschiede, die sich in der Milchsäureausscheidung zwischen den verschiedenen Therapieformen bemerkbar machen, müssen somit nicht unbedingt eine Folge der Therapieform sein, sie können ihre Ursache auch vielmehr in den klinischen Kriterien haben, nach denen die Therapie für die einzelnen Patienten festgelegt wurde. Wahrscheinlich werden sich die beiden genannten Faktoren in ihrer Wirkung überlagern.

Da der Glukosegehalt in die statistische Analyse als eine ordnende Größe eingeführt wurde, mußte zunächst geprüft werden, inwieweit die fünf Therapiegruppen hinsichtlich der Verteilung des Glukosegehaltes miteinander vergleichbar sind. In Tab. 1 haben wir für die einzelnen Therapieformen die Verteilung der beobachteten Patienten auf die einzelnen Glukose-Klassen dargestellt. Diese Tabelle zeigt deutlich, daß die Verteilung innerhalb der verschiedenen Therapieformen sehr unterschiedlich ist; besonders deutlich ist dieser Unterschied einerseits zwischen der Therapieform I und den übrigen Therapieformen und andererseits zwischen der Therapieform IV und den restlichen Therapieformen. Die Unterschiede zwischen den Therapieformen II, III und V dürften vorwiegend zufälliger Natur sein. In der Tab. 2 haben wir die Daten nochmals dargestellt, jedoch unter Vernachlässigung der Therapieform I, die wegen ihrer geringen Patientenzahl für die nachstehend zu besprechende statistische Prüfung nicht herangezogen werden konnte. Außerdem faßten wir die beiden letzten Glukose-Klassen zu einer einzigen Klasse zusammen. Wir prüften dann mit Hilfe des Chi-Quadrat-Tests, ob die Abweichung

in der Verteilung auf die Glukose-Klassen in den Therapieformen II, III, IV und V noch als zufällig angesehen werden kann. Das Ergebnis des Testes haben wir am Fuße der Tabelle angegeben; es bedeutet, daß die Unterschiede zwischen den Verteilungen innerhalb der einzelnen Therapieformen statistisch hoch gesichert sind, d.h., daß diese Unterschiede nicht mehr als zufällig angesehen werden können. Von einer Interpretation dieses Ergebnisses im Rahmen der hier vorliegenden Problemstellung sehen wir ab.

Bei der Untersuchung des Zusammenhanges zwischen der Milchsäureausscheidung und den Glukose-Klassen mußten wir die Therapieform I unberücksichtigt lassen, da die Zahl der unter diese Therapie fallenden Patienten für die vorliegende Fragestellung zu gering war. Für die restlichen Therapieformen II, III, IV und V errechneten wir zunächst für jede der Glukose-Klassen das arithmetische Mittel $\bar{g}$ und die empirische Varianz s^2 des transformierten Merkmales. In den Tab. 3 bis 6 haben wir die Ergebnisse dieser Berechnung zusammengestellt.

Wir prüften dann zunächst, ob innerhalb einer Therapieform die empirischen Varianzen der einzelnen Glukose-Klassen sich wesentlich voneinander unterscheiden, d.h. ob die beobachteten Abweichungen zwischen den empirischen Varianzen als zufällig angesehen werden können oder nicht. Hierzu führten wir den BARTLETT-Test durch, dessen Ergebnis jeweils am Fuße der Tab. 3 bis 6 angegeben ist. Es bedeutet hierin n die Zahl der Freiheitsgrade der zugehörigen Chi-Quadrat-Prüfverteilung, $x^2_{emp.}$ die errechnete Prüfgröße und p die Überschreitungswahrscheinlichkeit, die dieser Prüfgröße in der zugehörigen Prüfverteilung mindestens zukommt. Das Ergebnis des BARTLETT-Testes zeigt, daß zumindest für die Therapieformen III und IV die Abweichungen zwischen den empirischen Varianzen der einzelnen Glukose-Klassen nicht mehr als zufällig anzusehen wären. Da es jedoch nicht möglich ist, einen systematischen Trend in der Größe der empirischen Varianzen zu ermitteln, müssen wir, trotz des Ergebnisses des Tests, die Abweichungen in den empirischen Varianzen als zufällig ansehen. Für dieses Vorgehen spricht die statistische Erfahrung, da bei einem so variablen Merkmal, wie es die Milchsäureausscheidung darstellt, im BARTLETT-Test eine Prüfgröße mit einer Überschreitungswahrscheinlichkeit von mindestens 1 % noch durchaus als zufällig angesehen werden kann. (Es kann darüber hinaus sein, daß die logarithmische Transformation allein noch nicht genügt, eine Homogenität der Varianzen herbeizuführen; möglicherweise hätte erst eine nochmalige Logarithmierung zu diesem Ergebnis geführt.) Die Diskussion dieser Frage ist deshalb von Bedeutung, da die Durchführung einer Varianz-Analyse nur dann sinnvoll ist, wenn die zugrunde liegenden

empirischen Varianzen untereinander homogen sind. Wir gehen weiterhin von dieser Annahme aus.

Bevor die Ergebnisse der Varianz-Analysen besprochen werden, sei kurz die Interpretation dieser Ergebnisse diskutiert. Grundsätzlich wird in der Statistik geprüft, ob die Verteilungen eines Merkmals in verschiedenen Grundgesamtheiten miteinander identisch sind oder nicht. Im Hinblick auf die hier durchgeführte Transformation muß dazu bemerkt werden, daß die Identität zweier Verteilungen nach der Transformation erhalten bleibt. Zeigt somit das transformierte Merkmal, daß die transformierten Verteilungen nicht miteinander identisch sind, so gilt dies auch für die ursprünglichen Verteilungen. Dies ist für die Interpretation der Ergebnisse der Varianz-Analysen des transformierten Merkmales von Bedeutung. In diesen Varianz-Analysen wird geprüft, ob die Erwartungswerte μ der transformiertenVerteilungen voneinander abhängen. Unter der oben genannten Annahme, daß die Varianzen der Normalverteilungen des transformierten Merkmales in den verschiedenen Glukose-Klassen untereinander gleich sind, bedeutet ein Unterschied in den Erwartungswerten, daß die betrachteten Verteilungen sich hinsichtlich ihrer Lokalisation und damit ganz allgemein unterscheiden. Für das ursprüngliche, nicht transformierte Merkmal bedeutet dies, daß die Verteilungen dieses Merkmales sich in den verschiedenen Glukose-Klassen ebenfalls unterscheiden.

Die Varianz-Analysen haben wir für die Therapieformen II, III, IV und V in den Tab. 7 bis 10 wiedergegeben. Es bedeutet in diesen Tabellen:

n: die Zahl der Freiheitsgrade der Varianz-Komponente;
SAQ: Summen-Abstands-Quadrat der Varianz-Komponente;
MAQ: Mittleres Abstands-Quadrat der Varianz-Komponente;
$F_{emp.}$: Varianz-Quotient zwischen der jeweiligen Varianz-Komponente und der Varianz-Komponente "innerhalb von Klassen";
p: Überschreitungswahrscheinlichkeit des Varianz-Quotienten $F_{emp.}$ in der zugehörigen F-Prüfverteilung;
N: Anzahl der Patienten.

Statistisch gesicherte Unterschiede in der Verteilung der Milchsäurewerte in den verschiedenen Glukose-Klassen ergeben sich aus den Varianz-Analysen nur für die beiden Therapieformen III und IV. Bei der Therapieform III sind diese Unterschiede statistisch nur schwach gesichert (Irrtumswahrscheinlichkeit maximal 5 %); bei der Therapieform IV sind diese Unterschiede statistisch ausreichend gesichert (Irrtumswahrscheinlichkeit 1 %).

Wir prüften für diese Therapieformen (III, IV) weiter, inwieweit der Unterschied zwischen den Glukose-Klassen durch die Unterschiede zwischen den Patienten ohne und denjenigen mit Glukose bedingt ist. Hierzu führten wir eine orthogonale Zerlegung der Varianz-Komponente "zwischen Patienten mit und ohne Glukose" durch. Es zeigt sich, daß in jedem Falle ein statistisch gesicherter Unterschied zwischen den Patienten ohne Glukose und denjenigen mit Glukose vorliegt (Irrtumswahrscheinlichkeit maximal 2 %), wobei im Mittel bei den Patienten ohne Glukose die Milchsäureausscheidung niedriger ist als bei den Patienten mit Glukose (ohne Rücksicht auf die Höhe der Glukoseausscheidung). Die weitere Frage, ob bei den Patienten mit Glukose eine Abhängigkeit der Milchsäureausscheidung von der speziellen Glukose-Klasse vorliegt, wurde mit Hilfe der zweiten Komponente der orthogonalen Zerlegung geprüft, nämlich der Komponente "zwischen Patienten mit Glukose". Es zeigt sich, daß sowohl bei der Therapieform III als auch bei der Therapieform IV bei den Patienten mit Glukose die Höhe der Milchsäureausscheidung offensichtlich nicht in allen Glukose-Klassen gleich ist. Eine statistische Deutung dieses Phänomens läßt sich schwer geben, da offensichtlich die Abhängigkeit der Milchsäureausscheidung von den Glukose-Klassen in den beiden Therapieformen unterschiedlich ist. Während bei der Therapieform III (Sulfonylharnstoff) das arithmetische Mittel $\bar{g}$ mit dem Glukose-Gehalt steigt (s. Tab. 4) ergibt sich aus den arithmetischen Mitteln $\bar{g}$ bei der Therapieform IV (Insulin), daß anscheinend zunächst die Höhe der Milchsäureausscheidung mit zunehmendem Glukose-Gehalt abfällt, um anschließend wieder mit dem Glukose-Gehalt anzusteigen (s. Tab. 5). Ob es sich bei diesem unterschiedlichen Verhalten um zufällige Effekte handelt oder ob hier tatsächlich ein Einfluß der Therapieform auf den Zusammenhang zwischen Glukose-Gehalt und Milchsäureausscheidung vorliegt, kann aus den vorliegenden Versuchen nicht entschieden werden. Hierzu könnten erst neuerliche Versuche, die gezielt auf diese Fragestellung geplant sind, eine Entscheidung liefern.

Wegen der Vieldeutigkeit des soeben besprochenen Ergebnisses über den Einfluß des Glukose-Gehaltes auf die Milchsäureausscheidung haben wir uns bei dem Vergleich zwischen den Therapieformen hinsichtlich der Milchsäureausscheidung auf den Vergleich von Patienten mit bzw. ohne Glukose beschränkt. In der Tab. 11 ist für die Patienten ohne Glukose, in der Tab. 12 für die Patienten mit Glukose jeweils das arithmetische Mittel $\bar{g}$ und die empirische Varianz s^2 angegeben. Am Fuße dieser Tabelle findet sich wieder der BARTLETT-Test, der zur Prüfung der Frage diente, ob die Abweichungen zwischen den empirischen Varianzen der einzelnen Therapieformen noch als zufällig angesehen werden können. In diesem Falle liefert der BARTLETT-Test eindeutig

das Ergebnis, daß diese Abweichungen rein zufälliger Natur sind. Die Größe der Mittelwerte $\bar{g}$ läßt bereits vermuten, daß weder bei den Patienten ohne Glukose noch bei den Patienten mit Glukose statistisch gesicherte Unterschiede zwischen den Therapieformen vorliegen. Diesen Eindruck bestätigen die Varianz-Analysen, die zur Prüfung dieser Frage durchgeführt wurden und deren Ergebnisse in den Tab. 13 und 14 dargestellt sind. Danach haben die Therapieformen keinen statistisch nachweisbaren Einfluß auf die Milchsäureausscheidung, weder bei den Patienten ohne Glukose noch bei den Patienten mit Glukose.

Nach dem soeben diskutierten Ergebnis ist es statthaft, die Patienten ohne Glukose bzw. die Patienten mit Glukose unabhängig von der Therapieform zusammenzufassen und zu prüfen, ob der bereits bei den einzelnen Therapieformen beobachtete Unterschied zwischen diesen Patienten erhalten bleibt, wenn man die spezielle Therapieform unberücksichtigt läßt. Die zur Prüfung dieser Frage durchgeführte Varianz-Analyse findet sich in der Tab. 15. Sie zeigt, daß statistisch hoch gesicherte Unterschiede zwischen den Patienten ohne Glukose und denjenigen mit Glukose bestehen, wenn man die Patienten unabhängig von ihrer Therapieform zusammenfaßt. Für die Patienten ohne Glukose besitzt das arithmetische Mittel $\bar{g}$ des Logarithmus der Milchsäureausscheidung den Wert

$\bar{g} = 1{,}878$ (Patienten ohne Glukose), das entspricht einem Wert von 99,3 mg Milchsäure / 24 Stunden; der entsprechende Wert für die Patienten mit Glukose beträgt

$\bar{g} = 2{,}056$ (Patienten mit Glukose), das entspricht dem Wert von 181,0 mg Milchsäure / 24 Stunden.

Demnach ist bei den Patienten ohne Glukose die Milchsäureausscheidung statistisch gesichert niedriger als bei den Patienten mit Glukose. Bei diesem Ergebnis bleibt unberücksichtigt, daß möglicherweise die Milchsäureausscheidung in den einzelnen Glukose-Klassen unterschiedlich ist; es wird lediglich behauptet, daß im Mittel bei Anwesenheit von Glukose die Milchsäureausscheidung der Patienten größer ist als bei Patienten, die keine Glukose im Harn ausscheiden.

Die bisherigen statistischen Untersuchungen bezogen sich ausschließlich auf den Logarithmus der Milchsäureausscheidung; in welcher Weise diese Ergebnisse eine Information über das Verhalten der tatsächlichen Milchsäureausscheidung zu liefern vermögen, wurde bereits weiter oben besprochen. Faßt man die Ergebnisse zusammen, so besagen sie, daß bei den Patienten ohne Glukose bzw. den Patienten mit Glukose in der Milchsäureausscheidung kei-

ne Unterschiede zwischen den Therapieformen bestehen (dabei wurden jedoch nur die Therapieformen II, III, IV und V statistisch berücksichtigt). Vergleicht man die Milchsäureausscheidung zwischen den Patienten ohne und den Patienten mit Glukose ohne Berücksichtigung der Therapieformen, so ergibt sich, daß diese bei den Patienten ohne Glukose statistisch gesichert niedriger ist als bei den Patienten mit Glukose; bei diesem Ergebnis bleibt unberücksichtigt, daß die Milchsäureausscheidung bei den Patienten mit Glukose möglicherweise noch von der Höhe der Glukose abhängt. Ein Zusammenhang zwischen der Milchsäure- und Glukoseausscheidung konnte in explizierter Form nicht festgestellt werden; ein solcher Zusammenhang scheint jedoch zu bestehen, da die Höhe der Milchsäureausscheidung in den einzelnen Glukose-Klassen zumindest bei den Therapieformen III und IV unterschiedlich ist. Dies geht deutlich aus den Tabellen 16 bzw. 17 hervor. In der Tab. 16 haben wir die Numerii $10^{\overline{G}}$ der arithmetischen Mittel des transformierten Merkmales angegeben; diese Numerii entsprechen den geometrischen Mitteln des untransformierten Merkmales. In der Tab. 17 haben wir für das untransformierte Merkmal die in üblicher Weise errechneten arithmetischen Mittel angegeben. Die erläuterten Sachverhalte gehen aus diesen beiden Tabellen eindeutig hervor. Zu bemerken ist nur noch, daß auf Grund eines allgemeinen mathematischen Satzes das geometrische Mittel stets kleiner ist als das zugehörige arithmetische Mittel, sonst jedoch keine Relation zwischen diesen beiden Mittelwerten besteht.

Das Ergebnis der statistischen Auswertung der Versuchsergebnisse läßt sich wie folgt kurz zusammenfassen:

Der Glukosegehalt im Harn der Patienten ist entsprechend der jeweiligen Therapieform unterschiedlich (s. Tab. 1). Zwischen den Patienten ohne Harn-Glukose und den Patienten mit Harn-Glukose besteht ein statistisch gesicherter Unterschied in der Milchsäureausscheidung; dagegen ist die Milchsäureausscheidung in jeder dieser beiden Patientengruppen im Mittel von der Therapieform unabhängig.

Tabelle 1:

Verteilung der Patienten auf die Glukoseklassen
(Therapieformen I, II, III, IV, V)

	I	II	III	IV	V
0	-	28	59	18	27
	0° 00 %	51° 85 %	60° 20 %	16° 51 %	65° 85 %
- 5	1	6	5	16	3
	7° 14 %	11° 11 %	5° 10 %	14° 68 %	7° 32 %
- 10	4	6	12	4	4
	28° 57 %	11° 11 %	12° 24 %	3° 67 %	9° 76 %
- 20	-	5	10	26	1
	0° 00 %	9° 25 %	10° 20 %	23° 85 %	2° 44 %
- 30	-	8	5	14	1
	0° 00 %	14° 81 %	5° 10 %	12° 84 %	2° 44 %
- 50	3	-	5	9	1
	21° 43 %	0° 00 %	5° 10 %	8° 26 %	2° 44 %
üb.50	6	1	2	22	4
	42° 86 %	1° 85 %	2° 04 %	20° 18 %	9° 76 %
	14	54	98	109	41

Tabelle 2:

Homogenitätsprüfung für die Therapieformen II, III, IV, V

	II	III	IV	V
0	28	59	18	27
	51° 85 %	60° 20 %	16° 51%	65° 85 %
- 5	6	5	16	3
	11° 11 %	5° 10 %	14° 68 %	7° 32 %
- 10	6	12	4	4
	11° 11 %	12° 24 %	3° 67 %	9° 76 %
- 20	5	10	26	1
	9° 25 %	10° 20 %	23° 85 %	2° 44 %
- 30	8	5	14	1
	14° 81 %	5° 10 %	12° 84 %	2° 44 %
üb.30	1	7	31	5
	1° 85 %	7° 14 %	28° 44 %	12° 20 %
	54	98	109	41

$n = 15;\ x^2_{emp.} = 85° 029;\ p \ll 0° 1\ \%$

Tabelle 3:

Mittelwerte und Varianzen der Therapieform II
(Biguanid-Sulfonylharnstoff-Behandlung)

Glukose-Klassen	N	$\bar{g}$	s^2
0	28	1°870	0°124620
- 5	6	2°092	0°087031
- 10	6	1°970	0°042079
- 20	5	2°015	0°066840
- 30	8	1°892	0°090309
- 50	0	-	-
üb. 50	1	2°600	-

$n = 4$; $x^2_{emp.} = 2°276$; $50\% < p$.

Tabelle 4:

Mittelwerte und Varianzen der Therapieform III
(Sulfonylharnstoff-Behandlung)

Glukose-Klassen	N	$\bar{g}$	s^2
0	59	1°870	0°074809
- 5	5	1°779	0°134547
- 10	12	1°932	0°032125
- 20	10	1°969	0°033030
- 30	5	2°265	0°245174
- 50	5	2°246	0°254879
üb. 50	2	2°058	-

$n = 5$; $x^2_{emp.} = 13°694$; $1\% < p$.

Tabelle 5:

Mittelwerte und Varianzen der Therapieform IV
(Insulin-Behandlung)

Glukose-Klassen	N	$\bar{g}$	s^2
0	18	1°893	0°091074
- 5	16	2°117	0°137385
- 10	4	2°124	0°248645
- 20	26	1°928	0°071744
- 30	14	2°123	0°025984
- 50	9	2°030	0°058605
üb. 50	22	2°257	0°165318

$n = 6;\ x^2_{emp.} = 15°752;\quad 1\% < p.$

Tabelle 6:

Mittelwerte und Varianzen der Therapieform V
(Behandlung mit Diät allein)

Glukose-Klassen	N	$\bar{g}$	s^2
0	27	1°893	0°142527
- 5	3	2°461	0°368552
- 10	4	1°935	0°058637
- 20	1	-	-
- 30	1	-	-
- 50	1	-	-
üb. 50	4	2°175	0°077742

$n = 3;\ x^2_{emp.} = 2°616;\quad 30\% < p.$

Tabelle 7:

Varianz-Analyse der Therapieform II
(Biguanid-Sulfonylharnstoff-Behandlung)

Varianz-Komponente	n	SAQ	MAQ	$F_{emp.}$	p.
Zwischen Glukose-Klassen	5	0°760697	0°152139	1°49	-
Innerh. Glukose-Klassen	48	4°909820	0°102288		
Gesamt-Varianz	53	5°670517	0°106991		

Tabelle 8:

Varianz-Analyse der Therapieform III
(Sulfonylharnstoff-Behandlung)

Varianz-Komponente	n	SAQ	MAQ	$F_{emp.}$	p
Zwischen Glukose-Klassen	6	1°431671	0°238562	2°88	5%
Zw. Pat. ohne u. mit Glukose	1	0°467318	0°467318	5°65	2%
Zw. Pat. mit Glukose	5	0°964353	0°192871	2°33	5%
Innerh. Glukose-Klassen	91	7°528359	0°082729		
Gesamt-Varianz	97	8°960030	0°092371		

Tabelle 9:

Varianz-Analyse der Therapieform IV
(Insulin-Behandlung)

Varianz-Komponente	n	SAQ	MAQ	$F_{emp.}$	p.
Zwischen Glukose-Klassen	6	1°940134	0°323356	3°16	1%
Zw. Pat. ohne u. mit Glukose	1	0°578374	0°578374	5°66	2%
Zw. Pat. mit Glukose	5	1°361760	0°272352	2°66	5%
Innerh. Glukose-Klassen	102	10°426900	0°102224		
Gesamt-Varianz	108	12°367034	0°114509		

Tabelle 10:

Varianz-Analyse der Therapieform V
(Behandlung mit Diät allein)

Varianz-Komponente	n	SAQ	MAQ	$F_{emp.}$	p.
Zwischen Glukose-Klassen	6	1°925853	0°320975	2°25	-
Innerh. Glukose-Klassen	34	4°851953	0°142704		
Gesamt-Varianz	40	6°777806	0°169445		

Tabelle 11:

Mittelwerte und Varianzen
Patienten ohne Glukose-Ausscheidung

Therapie-Form	N	$\bar{g}$	s^2
II	28	1°870	0°124620
III	59	1°870	0°074809
IV	18	1°893	0°091074
V	27	1°893	0°142527

$n = 3;\ x^2_{emp.} = 4°393;\ 20\% < p.$

Tabelle 12:

Mittelwerte und Varianzen
Patienten mit Glukose-Ausscheidung

Therapie-Form	N	$\bar{g}$	s^2
II	26	2°007	0°082116
III	39	2°011	0°109310
IV	91	2°090	0°113782
V	14	2°056	0°217524

$n = 3;\ x^2_{emp.} = 4°431;\ 20\% < p.$

Tabelle 13:

Vergleich mit den Therapieformen
bei den Patienten ohne Glukose-Ausscheidung

Varianz-Komponente	n	SAQ	MAQ	$F_{emp.}$	p.
Zwischen Therapieformen	2	0°015768	0°007884	-	-
Innerh. Therapieformen	129	12°957665	0°100447		
Gesamt-Varianz	131	12°973433	0°099034		

Tabelle 14:

Vergleich mit den Therapieformen
bei den Patienten mit Glukose-Ausscheidung

Varianz-Komponente	n	SAQ	MAQ	$F_{emp.}$	p.
Zwischen Therapieformen	2	0°241986	0°120993	1°04	
Innerh. Therapieformen	167	19°274881	0°115419		
Gesamt-Varianz	169	19°516867	0°115484		

Tabelle 15:

Vergleich zwischen den Patienten
ohne und mit Glukose-Ausscheidung

Varianz-Komponente	n	SAQ	MAQ	$F_{emp.}$	p.
Zwischen Pat.-Gruppen	1	2°358131	2°358131	21°77	0°1%
Innerh. Pat.-Gruppen	300	32°490300	0°108301		
Gesamt-Varianz	301	34°848431	0°115776		

Tabelle 16:

Zusammenstellung der empirischen geometrischen Mittel

	N	I $\bar{g}$	N	II $\bar{g}$	N	III $\bar{g}$	N	IV $\bar{g}$	N	V $\bar{g}$
0	0	-	28	74°1	59	74°1	18	78°2	27	78°2
- 5	1	139°0	6	123°6	5	60°1	16	130°9	3	176°2
- 10	4	152°8	6	93°4	12	85°5	4	133°0	4	86°1
- 20	0	-	5	103°5	10	93°2	26	84°7	1	11°0
- 30	0	-	8	89°3	5	184°0	14	132°7	1	70°0
- 50	3	227°0	0	-	5	176°7	9	107°9	1	119°0
üb.50	6	141°3	1	398°1	2	114°3	22	180°7	4	149°6

Tabelle 17:

Zusammenstellung der empirischen arithmetischen Mittel

	N	I $\bar{x}$	N	II $\bar{x}$	N	III $\bar{x}$	N	IV $\bar{x}$	N	V $\bar{x}$
0	0	-	28	105°3	59	92°7	18	98°5	27	108°0
- 5	1	139°0	6	149°2	5	76°0	16	193°3	3	478°3
- 10	4	271°0	6	102°0	12	93°2	4	242°2	4	95°0
- 20	0	-	5	119°0	10	101°0	26	99°4	1	11°0
- 30	0	-	8	92°0	5	331°4	14	141°4	1	70°0
- 50	3	304°3	0	-	5	357°4	9	124°6	1	119°0
üb.50	6	351°3	1	399°0	2	114°5	22	325°8	4	177°2

N: Anzahl der Patienten
$\bar{g}$: geometrisches Mittel
$\bar{x}$: arithmetisches Mittel

Beispiel II $\bar{x}$ 149°2: Das arithmetische Mittel der für eine Glukose-Ausscheidung bis zu 5 g ermittelten 24-Stunden-Laktaturien in der Therapiegruppe II beträgt 149,2 mg.

IV. DISKUSSION

A. Diskussion der vorliegenden Literatur

1) Zur Geschichte der blutzuckersenkenden Biguanidderivate

Seit der Entdeckung des Insulins von Banting und Best wurden ständig neue Versuche unternommen, ein orales Antidiabetikum zu finden. Obschon es in der Behandlung des Diabetes mellitus gelang, durch die sogenannten Depot-Insuline die ursprünglich mehrmaligen täglichen Insulin-Injektionen zu reduzieren, war die Suche nach peroral zu applizierenden Mitteln stets rege. Einmal sind nicht alle Diabetiker auf Insulin einstellbar, und andererseits gibt es Patienten, die sich Insulin selbst nicht injizieren können. Von der Unzahl von Mitteln, die zur Behandlung des Diabetes mellitus empfohlen wurden, halten nur wenige kritischer Prüfung stand. Es sind dies Derivate des Guanidins und der Sulfonamide.

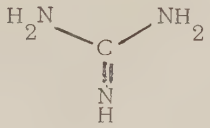
1918 beschrieb Watanabe (22) zum ersten Mal mit dem Guanidin eine blutzuckersenkende oral wirksame Substanz, und 1926 wurde dann durch Frank, Nothmann und Wagner (23) ein Substitutionsprodukt des Guanidins, das sogenannte Synthalin A in die Therapie eingeführt, dem wenig später das Synthalin B folgte. Beide Präparate konnten sich wegen ihrer toxischen Nebenerscheinungen, angeblich insbesondere auf die Leber, nicht behaupten. Diese toxischen Erscheinungen wurden auf Grund tierexperimenteller Untersuchungen (24) und vereinzelter klinischer Beobachtungen (25, 26, 27) beschrieben. In der Literatur lassen sich jedoch nur wenige Fälle finden, bei denen Synthalin zu schweren Leberschädigungen geführt haben soll. Andererseits traten nach Verabreichung von Synthalin auch in niedriger Dosierung gastrointestinale Unverträglichkeitserscheinungen auf, so daß von einer weiteren Verwendung Abstand genommen werden mußte.

Neuerdings wurden die vor mehr als 30 Jahren in die Diabetes-Therapie eingeführten Guanidin-Verbindungen wieder näher auf ihre blutzuckersenkenden Eigenschaften untersucht, und fanden als sogenannte Biguanide Eingang in die Klinik. Wie anfangs schon erwähnt, befinden sich verschiedene Biguanidderivate im Handel, die sich jedoch in ihrer Wirkungsweise kaum unterscheiden. So finden in USA das Phenylaethylbiguanid (DBI) und in Deutschland das Butylbiguanid (W 37) Anwendung.

2) Zur Chemie der Biguanide

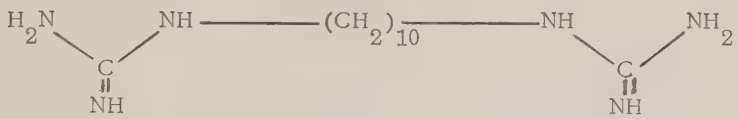
Biguanide zählen zu den Guanidin-Derivaten. Grundsätzlich muß man unterscheiden zwischen den Diguanidinen (Synthalin A und B) und den Biguaniden (DBI, W 37).

Guanidin:

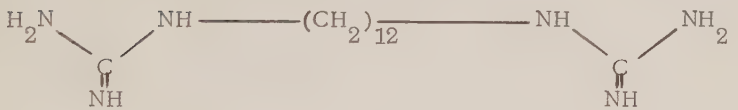


Diguanidine:

Synthalin A

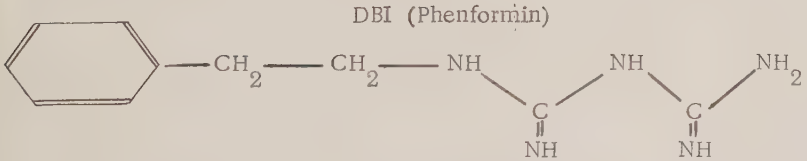


Synthalin B

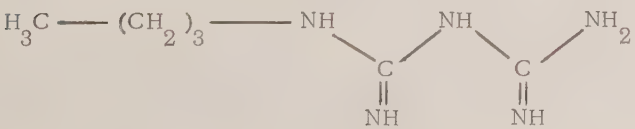


Biguanide:

DBI (Phenformin)



W 37 (Butylbiguanid)



3) Untersuchungen zum Wirkungsmechanismus der Biguanide

Zur Klärung des Wirkungsmechanismus der Biguanide wurden in den vergangenen Jahren mannigfache Untersuchungen angestellt. So wurde unter anderem berichtet, daß ihre Verabreichung an gesunde Tiere eine Hypoglykämie hervorruft (28) sowie eine Verringerung der Hyperglykämie und Glukosurie bei diabetischen Tieren und diabetischen Menschen (4, 5, 29, 30, 31 u. a.). Fajans und andere (18) haben in Untersuchungen festgestellt, daß die Biguanide bei Diabetikern eine beachtliche Senkung des Blutzuckerspiegels bewirken. Ein ähnlicher Effekt läßt sich bei gesunden Tieren nachweisen, jedoch nicht bei gesunden Menschen (18, 32). Die Untersuchungen an pankreatektomierten oder alloxandiabetischen Tieren ergaben, daß ihre Wirkung von einem funktionstüchtigen Pankreas nicht abhängig ist (3, 33, 34, 35). In diesem Sinne spricht auch die Tatsache, daß selbst ausgesprochene Insulinmangeldiabetiker bis zu einem gewissen Grade auf Biguanide ansprechen. Bereits 1927 hat Staub (36) nachweisen können, daß eine Blutzuckersenkung auch nach Pankreatektomie und Alloxandiabetes unter Guanidinabkömmlingen zustande kommt. Eine noch vorhandene Eigeninsulinproduktion scheint zur Verstärkung des Biguanideffektes wertvoll, für die Therapie ohne Fremdinsulinzufuhr sogar unerläßlich zu sein. Die blutzuckersenkende Wirkung ist wahrscheinlich im Leber- und Muskelstoffwechsel begründet (31, 37). Die Biguanide bewirken im Experiment eine gesteigerte Glukoseaufnahme im Muskel und führen zu einer herabgesetzten Glukosefreisetzung aus der an Glykogen verarmten Leber (13, 14, 16, 38). Verschiedene Autoren (3, 7, 16, 34, 42) weisen auf eine gesteigerte periphere Glukoseverwertung und eine Einschränkung der Glukoneogenese hin. Außerdem soll eine Blockierung gewisser Atmungsfermente nachweisbar sein.

Steiner und Williams lieferten die ersten Arbeiten über den Wirkungsmechanismus der Biguanide und ihren Einfluß auf den intermediären Stoffwechsel. Nach ihren Untersuchungen ist die Glukoseaufnahme im Muskel (Rattendiaphragma) und in der Leber in vitro unter Einwirkung der Biguanide erhöht (38). Noch signifikanter ist diese Steigerung der Glukoseaufnahme am Diaphragma von alloxandiabetischen Ratten. Wick (43) und Mitarbeiter fanden dagegen beim eviscerierten nephrektomierten Tier keine Steigerung der peripheren Glukoseaufnahme unter Biguanidapplikation. Sie erklären das mit der Möglichkeit, daß die Biguanide hauptsächlich auf die Leber wirken und dort neben einer Hemmung der Fettsynthese zu einer gesteigerten Laktatbildung führen.

Eine Umwandlung der Glukose in Leber- und Muskelglykogen scheint nicht stattzufinden. Der Glykogengehalt dieser Organe ist nach Ansicht verschiedener Untersucher in vivo und in vitro herabgesetzt (16, 34, 38, 44). Nach Angaben

anderer Autoren ist jedoch keine Veränderung bzw. sogar eine Zunahme des Leberglykogens bei Diabetikern und diabetischen Versuchstieren zu verzeichnen (17, 37, 45, 46). Untersuchungen von Beringer und Thaler (47) durch Leberpunktionen biguanidbehandelter Patienten erbrachten keinerlei Hinweise für eine Glykogenverarmung.

Untersuchungen an glukosebelasteten Meerschweinchen zeigten eine starke Verminderung der Glukoseausschüttung aus der Leber (16, 34, 48). Beringer und andere beobachteten das Gleiche bei Diabetikern (17). Tranquada und Mitarbeiter konnten dagegen bei Zuckerkranken zeigen, daß die Glukoseabgabe aus der Leber unverändert bleibt (49).

Die Zuckerneubildung aus Eiweiß, die Glukoneogenese, wird unter dem Einfluß von Biguaniden im Tierversuch herabgesetzt, da der sonst unter Alaningaben hervorgerufene Leberglykogenanstieg ausbleibt (34). Dafür spricht auch die Tatsache, daß bei der nephrektomierten Ratte ein verlangsamtes Ansteigen des Blutharnstoffes zu beobachten ist (16). Fajans und Tranquada sahen bei ihren Untersuchungen an Diabetikern jedoch keine Änderungen der Stickstoffbilanz (18, 49), so daß der Einfluß der Biguanide auf die Glukoneogenese noch weiterer Klärung bedarf.

Hinsichtlich des Einflusses der Biguanide auf den oxydativen Stoffwechsel gehen die Meinungen der verschiedenen Autoren auseinander. Einige von ihnen, wie z. B. Steiner und Williams, vermuten eine Hemmung der Substratoxydation und eine Steigerung der anaeroben Glykolyse. Es gibt jedoch auch wiederum zahlreiche Untersuchungen, die gegen diese Annahme sprechen.

In vitro wurden in der Leber (13, 16) sowie im Muskel (34) und im Fettgewebe (43) eine Abnahme des Sauerstoffverbrauches nach Biguanidapplikation beobachtet. Wick und Mitarbeiter (43) führen die Hemmung der Endoxydation auf einen enzymatischen Block zwischen Bernsteinsäuredehydrogenase und Cytochrom-c zurück. Steiner und Williams (13) dagegen nehmen eine Hemmung der Cytochromoxydase an. Andere Untersuchungen (51, 52) legen die Vermutung nahe, daß die Biguanide die Übertragung des durch oxydative Phosphorylierung gebildeten energiereichen Phosphates auf Adenosindiphosphat (ADP) verhindern und dadurch weitere Substratoxydationen hemmen. Ungar und andere (53) hingegen konnten in Abhängigkeit von der Biguanidkonzentration eine Hemmung sämtlicher DPN-abhängiger Oxydationsstufen des Zitronensäurezyklus feststellen. Sie sind der Ansicht, daß es sich bei der in vitro aufgetretenen Hemmung der Atmung um einen unspezifischen Effekt handelt, der nichts mit der eigentlichen blutzuckersenkenden Wirkung der Biguanide zu tun hat. Ungeklärt muß bleiben, daß manche Biguanide bei einer ausgesprochenen Blutzuckersenkung nur eine ge-

ringe Hemmung des oxydativen Stoffwechsels zeigen, während andere bei keiner oder nur einer geringen Wirkung auf den Blutzuckerspiegel starke Inhibitoren des Sauerstoffverbrauches sind. Bedeutungsvoll ist auch die Tatsache, daß physiologische Dosen von Biguaniden, wie Ungar gezeigt hat (53), keine wesentliche oder nur eine minimale Hemmung der Sauerstoffaufnahme hervorrufen.

Unter Biguanidbehandlung wurde von verschiedenen Untersuchern bei Diabetikern ein erhöhter Milchsäure-, Brenztraubensäure- und Zitronensäurespiegel im Blut beobachtet (13, 16, 18, 19, 20). Andere Autoren jedoch konnten keine wesentliche Erhöhung der Blutmilchsäure oder aber erst nach relativ hohen Biguaniddosen feststellen (54, 55). Craig und Mitarbeiter haben den Zusammenhang zwischen der verabreichten Biguaniddosis an Diabetikern, der Blutzuckersenkung sowie der Zunahme von Laktat und Pyruvat im Serum und Harn näher untersucht (19). Die maximale Tagesdosis betrug 150 bis 175 mg DBI. Bei diesen relativ hohen Dosen ließ sich unabhängig von der schon früher einsetzenden Blutzuckersenkung eine Erhöhung der Milchsäurekonzentration im Blut und eine vermehrte Laktat- und Pyruvaturie feststellen. Diese Ergebnisse lassen sich gut in Einklang bringen mit der von Steiner und Williams postulierten Hypothese einer Steigerung der anaeroben Glykolyse durch die Biguanide.

Creutzfeldt (56) spricht deswegen von einer Stoffwechselsituation, die nicht mehr als physiologisch zu bezeichnen sei und gewisse Parallelen zum Tumorstoffwechsel aufweise.

Der Einfluß der Biguanide auf die Ketonkörperbildung scheint weitgehend dosisabhängig zu sein. Die von verschiedenen Autoren beobachteten Acetonurien bei niedrigen Blutzuckerwerten sind biochemisch als Ausdruck einer "Hungerketose" zu deuten (58, 59) und im Prinzip mit jedem stark wirksamen Antidiabetikum, inklusiv Insulin, hervorzurufen. Bei den von Walker und Linton (20) mitgeteilten Fällen schwerer Azidose mit Hyperglykämie handelt es sich eindeutig um Patienten, die nicht zu viel Biguanide, sondern vielmehr zu wenig Insulin erhalten hatten (60). Andererseits berichtet Beringer sogar von einem geringen antiketogenen Effekt der Biguanide bei leichter Ketose (37). Im Gegensatz dazu soll bei schwerer Ketose ein Abfall der Ketonkörper nicht nachweisbar sein. Deshalb, so folgert er, seien die Biguanide ohne Insulin nicht in der Lage, die Entwicklung einer Ketose bei schwersten Diabetikern zu verhindern.

Abschließend kann noch erwähnt werden, daß 1928 Staub in Tierexperimenten die Wirkung des Synthalins näher untersuchte. Vergleicht man seine Erkenntnisse mit den von Williams und Steiner Jahrzehnte später angegebenen, so lassen sich keine wesentlichen Abweichungen feststellen (24). Staub nahm an, daß

der Angriffspunkt des Synthalins in der Atmungskette liegen müsse. Diese Theorie wurde später durch Experimente von Hollunger gestützt (51). Staub lehnte aber die Aufhebung des Pasteur-Effektes, i.e. die hemmende Wirkung der Atmung auf die Gärung, und die daraus resultierende Glykolysesteigerung für das Zustandekommen der Blutzuckersenkung beim Menschen ab (57). Er begründet das vor allem mit der Erscheinung, daß es nach Synthalin beim Menschen nicht zu einer nennenswert verstärkten Laktaturie kommt, selbst dann nicht, wenn eine signifikante Blutzuckersenkung zu verzeichnen war.

Die Biguanide stellen ein wichtiges orales Mittel in der Diabetes-Therapie dar, und zwar in den Fällen, in denen die Insulin- oder Sulfonylharnstoffbehandlung allein unbefriedigende Resultate zeigt. Nur in wenigen Fällen ist es zweckmäßig, durch Biguanide allein den Kohlenhydratstoffwechsel zu normalisieren. In der Mehrzahl der Fälle wird die Therapie der Wahl die Kombination von Biguaniden mit Insulin oder Sulfonylharnstoffen bleiben, worauf besonders Mehnert und andere hinweisen (12, 39, 40, 41). Die Kombination mit Insulin bietet sich bei jugendlichen Diabetikern vom instabilen Typ an, bei denen zusätzliche Biguanidgaben häufig eine Stabilisierung der Stoffwechsellage ermöglichen. Die kombinierte Verabreichung von Sulfonylharnstoffen und Biguaniden ist besonders für jene Patienten geeignet, die auf Sulfonylharnstoffe allein von vornherein nicht ausreichend oder aber nach anfänglich erfolgreicher Therapie nicht mehr genügend ansprechen.

B. Diskussion der eigenen Ergebnisse

Seit der Einführung der Biguanide in die Diabetes-Therapie wird eine lebhafte Diskussion über den möglichen Wirkungsmechanismus der Biguanidderivate geführt. Dabei wird mit besonderem Nachdruck immer wieder die Theorie von der Steigerung der anaeroben Glykolyse in den Vordergrund gestellt (13, 14, 34 u. a.). Dieser nicht oxydative Kohlenhydratabbau führt zu vermehrter Milchsäurebildung. Es wirft sich daher die Frage nach dem weiteren Schicksal der Milchsäure auf. Daß zumindest ein Teil der Milchsäure unter gesunden Stoffwechselverhältnissen zu Glykogen resynthetisiert werden kann, ist heute unumstritten. Diese Möglichkeit könnte bei der diabetischen Stoffwechsellage mit ihrem absoluten oder relativen Insulinmangel zumindest eingeschränkt sein zu Gunsten einer gesteigerten Laktaturie.

In der Tat wird auch von einigen Autoren über einen Milchsäureanstieg im Urin von biguanidbehandelten Patienten berichtet (19). Das würde einen Ener-

gieverlust des Organismus bedeuten, da ja der größte Teil der Energie erst im oxydativen Kohlenhydratabbau gewonnen wird. Ein derartiger Verlust von energiereichen Substanzen wäre jedoch ein unerwünschter und unerfreulicher Nachteil der Biguanidtherapie.

Deswegen hatten wir uns zur Aufgabe gestellt, die Milchsäureausscheidung im Harn von biguanidbehandelten Patienten zu untersuchen. Zum Vergleich wählten wir Diabetiker, die entweder auf Sulfonylharnstoffe, Insulin oder Diät allein eingestellt waren. Außer dem Laktat wurde auch die Glukoseausscheidung im Urin gemessen, um einen evtl. Einfluß der Glukosurie auf die Laktaturie auszuschließen. Die Milchsäureausscheidung (mg/24 Stunden) wurde zunächst in Abhängigkeit von den einzelnen Therapieformen und dem jeweiligen Glukosegehalt des Harnes untersucht.

Zunächst wurde statistisch festgestellt, inwieweit die oben erwähnten Therapieformen hinsichtlich der Verteilung der Patienten auf die Glukoseklassen miteinander vergleichbar sind (Tabelle 1 und 2). Die Gruppe I der Therapie (Patienten, die kombiniert mit Biguaniden und Insulin behandelt wurden) ließen wir unberücksichtigt, da die Patientenzahl in dieser Gruppe zu gering war. Zwischen den Gruppen II (Biguanid-Sulfonylharnstoff-Behandlung), III (Sulfonylharnstoff-Behandlung) und V (alleinige Diät-Behandlung) ergaben sich keine nennenswerten Unterschiede. Im Gegensatz dazu zeigte sich in Gruppe IV (Insulin-Behandlung) eine deutlich vermehrte Glukosurie bei sehr vielen Patienten. Diese Erscheinung dürfte klinisch darin begründet sein, daß sich die häufig instabilen insulinbedürftigen Diabetiker schwerer als andere Zuckerkranke einstellen lassen und man bei ihnen zur Vermeidung hypoglykämischer Schocks eine gewisse Restglukosurie toleriert.

Die Untersuchung der Milchsäureausscheidung im Harn zeigte, daß keine statistisch nachweisbaren Unterschiede zwischen den einzelnen Therapieformen vorliegen, und zwar weder innerhalb der Patienten-Gruppe mit glukosefreien noch innerhalb der Patienten-Gruppe mit glukosehaltigen Harnen (Tabelle 11, 12, 13, 14). Statistisch gesicherte Unterschiede der Milchsäureausscheidung ergaben sich jedoch zwischen den glukosefreien und glukosehaltigen Urinen unter Zusammenfassung aller Therapieformen (Tabelle 15). Das arithmetische Mittel des Logarithmus der Milchsäureausscheidung beträgt bei den glukosefreien Harnen $\overline{g} = 1,878$ (das ist 99,3 mg Milchsäure / 24 Stunden), bei den glukosehaltigen Harnen $\overline{g} = 2,056$ (181,0 mg Milchsäure / 24 Stunden). Demnach ist bei Patienten mit glukosehaltigen Harnen eine statistisch gesicherte vermehrte Milchsäureausscheidung nachweisbar, und zwar unter Zusammenfassung aller

Therapieformen. Mögliche Zusammenhänge zwischen der Höhe der Glukosurie und der Höhe der Laktaturie könnten wohl bestehen (Tabelle 16 und 17), eine umfassende Aussage darüber läßt sich jedoch auf Grund unserer Untersuchungen nicht machen und liegt letzten Endes nicht im Bereich unserer Arbeit.

Wie ließe sich die Tatsache einer vermehrten Laktaturie bei glukosehaltigen Urinen deuten? - Eine Möglichkeit wäre die, daß in dem gesammelten 24-Stunden-Harn die Glukose eine bakterielle Umwandlung in Milchsäure erfährt. Diesen Vorgang versuchten wir anhand unserer Vorversuche auszuschließen, indem wir bakterienreichen Harnen bekannte Glukosemengen zusetzten und den Milchsäuregehalt sofort und nach 24 Stunden prüften. Nach 24 Stunden schienen die Milchsäurewerte eher mäßig vermindert, jedoch auf keinen Fall angestiegen.

Eine andere Erklärung wäre folgende: Diabetiker mit einer verstärkten Glukosurie weisen häufig eine relativ schwere Stoffwechselstörung auf. Es ist zu diskutieren, ob nicht die stärkere Stoffwechselentgleisung eine vermehrte anaerobe Glykolyse bedingt, die dann eine gesteigerte Laktaturie zur Folge hat. Eine exakte Erklärung für diese Erscheinung läßt sich jedoch nicht geben.

Wie erwähnt, besteht zwischen den Patienten ohne Glukosurie und den Patienten mit Glukosurie ein statistisch gesicherter Unterschied hinsichtlich der Milchsäureausscheidung, die bei Patienten mit Harnzuckerausscheidung vermehrt ist; in beiden Patientengruppen bestehen jedoch keine Unterschiede zwischen den einzelnen Therapieformen. Patienten mit annähernd gleicher Glukoseausscheidung weisen auch eine annähernd gleiche Laktaturie auf, gleichgültig, auf welche Weise ihr Diabetes behandelt wurde.

Besonders das Verhalten der Laktatausscheidung im Harn von Diabetikern ohne Harnzuckerausscheidung (vgl. Abb. S. 33) ist für die Beantwortung der dieser Arbeit zugrundeliegenden Frage von Wichtigkeit. Wenn man nämlich eine große Zahl aglykosorisch eingestellter Diabetiker miteinander vergleicht, ist eine größere Gewähr dafür gegeben, daß annähernd gleiche optimale Stoffwechselbedingungen vorliegen als wenn man für einen solchen Vergleich Diabetiker mit erheblichen Stoffwechselschwankungen und wechselnden Glukosurien berücksichtigen würde. Den statistischen Berechnungen und der Abbildung ist eindeutig zu entnehmen, daß eine zusätzliche Behandlung mit Biguaniden nicht zu einer vermehrten Laktaturie und damit auch nicht zu den befürchteten Energieverlusten führt.

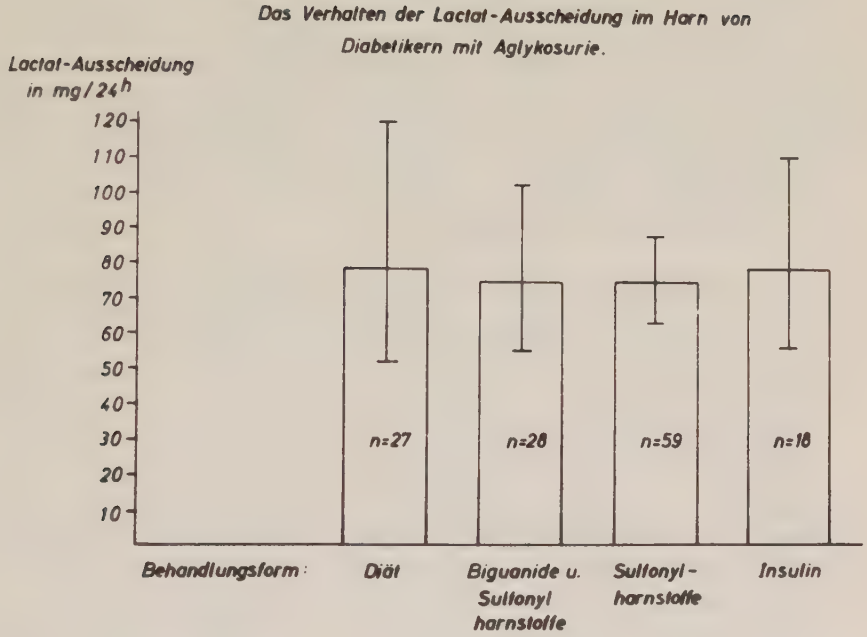
Auch die Behauptung (20), daß die Biguanide eine besondere Ketose- und Azi-

doseneigung verursachen, konnten wir nicht bestätigen. Von unseren 316 untersuchten Patienten wiesen 20 eine leichte bis mittelschwere Acetonurie auf. Davon gehörten allein 10 Patienten in die Insulingruppe, 3 in die Diät-, einer in die Sulfonylharnstoff- und 6 in die beiden Biguanidgruppen (diese umfaßten 68 Fälle). Von diesen 6 Patienten wiesen aber wiederum nur zwei vorübergehend einen höheren Acetongehalt im Harn auf. Bei den übrigen vier ließen sich nur Spuren von Aceton nachweisen.

In Anbetracht der Tatsache, daß wir bei den biguanidbehandelten Patienten weder eine vermehrte Laktatausscheidung noch häufig Acetonurien feststellen konnten, erübrigt sich die Diskussion der in der Einleitung aufgeworfenen Frage nach einem möglichen Zusammenhang zwischen diesen beiden Stoffwechselerscheinungen.

Die Theorie, der blutzuckersenkende Effekt der Biguanide käme über eine Steigerung der anaeroben Glykolyse zustande und ginge häufig mit dem Auftreten einer Ketoazidose einher, ist also auf Grund unserer Untersuchungen in dieser Form nicht mehr haltbar.

A b b i l d u n g


Das Verhalten der Lactat-Ausscheidung im Harn von Diabetikern mit Aglykosurie.
Lactat-Ausscheidung in mg/24h
120
110
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
n=27
n=28
n=59
n=18
Behandlungsform:
Diät
Biguanide u. Sulfonylharnstoffe
Sulfonylharnstoffe
Insulin

V. ZUSAMMENFASSUNG

Experimentelle Untersuchungen hatten nahegelegt, daß die Blutzuckersenkung durch die oralen Antidiabetika vom Typ der Biguanide verursacht wird durch eine Steigerung der anaeroben Glykolyse. Falls diese Erhöhung des unvollständigen anaeroben Kohlenhydratabbaues tatsächlich für die klinische Wirksamkeit der Biguanide verantwortlich sein sollte, hätte sich bei mit diesen Substanzen behandelten Zuckerkranken eine erhebliche Milchsäureausscheidung bemerkbar machen müssen. Aufgabe der vorliegenden Arbeit war deswegen, die 24-Stunden-Laktatausscheidung von 316 Diabetikern festzustellen und in Beziehung zur jeweiligen Therapieform zu setzen.

Es erwies sich, daß bei gleichzeitiger Harnzuckerausscheidung eine verstärkte Laktaturie zu beobachten ist, die nicht durch eine Beeinflussung des streng spezifischen Milchsäurenachweises durch die Glukose und auch nicht durch einen womöglich im Sammelharn stattfindenden anaeroben Abbau der Glukose durch Bakterien zu erklären war. Während sich die niedrigere Milchsäureausscheidung aglykosurisch eingestellter Patienten statistisch sichern ließ, bestanden innerhalb der beiden Patienten-Gruppen (Patienten mit Glukosurie und Patienten ohne Glukosurie) keine Unterschiede im Hinblick auf die jeweils zur Anwendung gelangende Therapieform. Eine erhöhte Laktatausscheidung ließ sich also weder bei den biguanidbehandelten Patienten noch bei Diabetikern mit einer anderen Therapieform feststellen. Da außerdem innerhalb aller Therapiegruppen keine nennenswerten Unterschiede hinsichtlich der Acetonausscheidung bestanden, ist die Theorie, der blutzuckersenkende Effekt der Biguanide beruhe auf einer Steigerung der anaeroben Glykolyse und ginge häufig mit einer Ketoazidose einher, nicht mehr haltbar.

VI. LITERATURVERZEICHNIS

1) Hesse, E., G. Taubmann: Naunyn-Schmiedeberg's Arch. exp. Path. Pharmak. 142 (1929), 290

2) Slotta, K.H., R. Tschesche: Ber. dtsch. chem. Ges. 62 B (1929), 1398

3) Ungar, G., L. Freedman, S.L. Shapiro: Proc. Soc. exp. Biol. 95 (1957), 190

4) Pomeranze, J., H. Fujiy, G.T. Mouratoff: Proc. Soc. exp. Biol. 95 (1957), 193

5) Krall, L.P., R. Camerini-Davalos: Proc. Soc. exp. Biol. 95 (1957), 345

6) Williams, R.H., D.C. Tanner, W.D. Odell: Diabetes 7 (1958), 87

7) Clarke, D.W., N. Forbath: Metabolism 8, 4 (1959), 553

8) Krall, L.P., R.F. Bradley: Ann. intern. Med. 50 (1959), 586

9) Krall, L.P.: Ann. New York Acad. of Sciences Vol. 82 (1959), 603

10) Lambert, T.H.: Reprinted from Clinical Research Vol. 6 (1958), 91

11) Sterne, J., D. Duval: II. Kongreß der Internationalen Diabetesvereinigung, Düsseldorf 1958, Georg-Thieme-Verlag Stuttgart (1959), S. 443

12) Mehnert, H., W. Seitz: Münch. med. Wschr. 100 (1958), 1849

13) Steiner, D.F., R.H. Williams: Biochim. biophys. Acta 30 (1958), 329

14) Williams, R.H., D.F. Steiner: Metabolism 8 (1959), 548

15) Mehnert, H., L.P. Krall: Dtsch. med. Wschr. 15 (1960), 577

16) Tyberghein, J.M., R.H. Williams: Proc. Soc. exp. Biol. 96 (1957), 29

17) Beringer, A., K. Hupka, K. Mösslacher, K. Moser, R. Wenger: Wien. med. Wschr. 108 (1958), 639

18) Fajans, S.S., J.A. Moorhouse, H. Doorenbos, L.H. Louis, J.W. Conn: Diabetes 9 (1960), 194

19) Craig, J.W., M. Miller, H. Wooward jr., E. Merik: Diabetes 9 (1960), 186

20) Walker, R.S., A.L. Linton: Brit. med. J. 5158 (1959), 1005

21) Mehnert, H., L. Pelikan, N. Zöllner: Dtsch. med. Wschr. 1961, im Druck

22) Watanabe, C.K.: J. biol. Chem. 33 (1918), 253

23) Frank, E., M. Nothmann, A. Wagner: Klin. Wschr. 5 (1926), 2100

24) Staub, H.: Z. klin. Med. 107 (1928), 607

25) Bertram, F.: Dtsch. med. Wschr. 53 (1927), 2115

26) Szczeklik, E.: Wien. klin. Wschr. 40 (1927), 1075

27) Adler, A.: Klin. Wschr. 6 (1927), 493

28) Osterloh, G.: Intern. Big. -Symposium (1960), 8, Georg-Thieme-Verlag Stuttgart

29) Krall, L.P., P. White, R.F. Bradley: Diabetes 7 (1958), 468

30) Odell, W.D., D.C. Tanner, D.F. Steiner, R.H. Williams: A.M.A. Arch. of intern. Med. 102 (1958), 520

31) Mehnert, H.: Dtsch. med. Wschr. 83 (1958), 1273

32) Madison, L.L., R.H. Unger: DBI - Symposion Houston/Texas 5./6.2.1959

33) Nielsen, R.L., H.E. Swanson, D.C. Tanner, R.H. Williams: Vortrag Endocr. Soc. New York, 1.6.195

34) Williams, R.H., J.M. Tyberghein, P.M. Hyde, R.L. Nielsen: Metabolism 6 (1957), 311

35) Ungar, G.: Vortrag DBI - Symposion Houston/Texas 5./6.2.1959

36) Staub, H.: Schweiz. med. Wschr. 57 (1927), 1141

37) Beringer, V.A.: Wien. med. Wschr. 108 (1958), 880

38) Steiner, D.F., R.H. Williams: Clinical Research 6 (1958), 55

39) Mehnert, H.: Sonderdruck aus Verhandl. d. Deutschen Gesellsch. für inn. Med. 64. Kongreß 1958

40) Baumgartner: Praxis 48 (1959), 1150

41) Beaser, S.B.: The New England Journal of Medicine 259 (1958), 1207

42) Rafaelsen, O.J.: Metabolism 8 (1959), 195

43) Wick, A.N., E.R.Larson, G.S.Serif: J.biol.Chem. 233 (1958), 296

44) Creutzfeldt, W., A.Moench: Endokrinologie 36 (1958), 167

45) Mehnert, H., A.Georgii: Verh.dtsch.Ges.inn.Med. 1959, 723

46) Georgii, A.: Intern.Big.-Symposium (1960), S. 44, Georg-Thieme-Verlag Stuttgart

47) Beringer, A., H.Thaler: Medizinische 1959, 44

48) Nielsen, R.L., H.E.Swanson, D.C.Tanner, R.H.Williams, M.O.Conell: A.M.A. Arch. intern.Med. 101 (1958), 211

49) Tranquada, R.E., Ch.Kleeman, J.Brown: DBI-Symposion Houston/Texas 5./6.2.1959

50) Odell, W.D., D.C.Tanner, D.F.Steiner, R.H.Williams: Clinical Research 6 (1958), 90

51) Hollunger, G.: Acta Pharm. et Tox. 11, Suppl. (1955)

52) Skillman, Th.G., F.A.Kruger, G.J.Hamwi: Diabetes 8 (1959), 274

53) Ungar, G., S.Psychoyos, H.A.Hall: Metabolism 9 (1960), 36

54) Dobson, H.L.: Metabolism 8 (1959), 558

55) Lambert, Th.L.: Vortrag DBI-Symposion Houston/Texas 5./6.2.1959

56) Creutzfeldt, W.: Dtsch.med.J. 9 (1958), 467

57) Staub, H., A.Jetzler: Z.klin.Med. 112 (1929), 1 - 18

58) Pomeranze, J., G.T.Mouratoff, R.J.Gadek, E.J.King: J.Amer.med.Ass. 171 (1959), 92/252

59) Sugar, S.J.N., L.J.Thomas, T.M.Eugenio, S.Tatlier: Med.Ann. D.C. 28 (1959), 426

60) Mehnert, H.: Intern.Big.-Symposium (1960), 61, Georg-Thieme-Verlag Stuttgart

Herrn Professor Dr. W. Seitz sei an dieser Stelle für die Überlassung des Themas und
Herrn Dr. H. Mehnert für seine Hilfe und sein stetes Interesse am Fortgang der Untersuchungen herzlich gedankt.

VII. Lebenslauf

Am 26. Juni 1937 wurde ich, Irmgard Charlotte Willner, in Crimmitschau/Sachsen als zweite Tochter des Zahnarztes Dr. Hans Willner und seiner Ehefrau Charlotte Willner, geborene Goldacker, geboren.

Von 1943 bis 1951 besuchte ich die Volksschule und von September 1951 an die Oberschule in Crimmitschau, die ich im Juni 1955 nach bestandenem Abitur verließ.

Meine Bewerbung zum Medizinstudium an der Universität Halle wurde abgelehnt und so begann ich im November 1956 mit dem Studium der Medizin an der Universität Erlangen und setzte dieses seit dem Wintersemester 1957/58 an der Ludwig-Maximilians-Universität zu München fort. Hier legte ich im April 1959 die ärztliche Vorprüfung und im Anschluß an das Wintersemester 1961/62 das medizinische Staatsexamen ab.